

Aus der Universitäts-Nervenklinik in Frankfurt/Main

Direktor: Prof. Dr. J. Zutt

ÜBER DIE
5-HYDROXY-INDOLESSIGSÄURE-AUSSCHIEDUNG
IM HARN
WÄHREND DES WACHSEINS UND IM SCHLAF

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät

der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main

Vorgelegt von

HUBERT SIEROSLAWSKI

aus Warschau

Frankfurt/Main

1964

Aus der Universitäts-Nervenlinik in Frankfurt/Main

Direktor: Prof. Dr. J. Zutt

ÜBER DIE
5-HYDROXY-INDOLESSIGSÄURE-AUSSCHIEDUNG
IM HARN
WÄHREND DES WACHSEINS UND IM SCHLAF

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät

der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main

Vorgelegt von

HUBERT SIEROSLAWSKI

aus Warschau

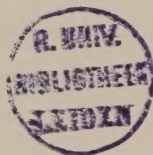
Frankfurt/Main

Dekan: Prof. Dr. J. Frey

Referent: Priv. Doz. Dr. R. Degkwitz

Korreferent: Prof. Dr. P. Holtz

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1964



Inhaltsverzeichnis

<u>Text</u>	<u>Seite</u>
Einleitung	1
Methodik	
a) Bestimmung der 5-HIES im Urin	4
b) Sammeln der Urinproben	7
Störende Faktoren	
a) Alimentäre Einflüsse	8
b) Andere Störfaktoren	9
Ergebnisse	10
Besprechung der Ergebnisse	12
Zusammenfassung	13
Tabellen	14
Literaturverzeichnis	19

Bereits zu Beginn der Erforschung des Blutplasmas stellte man fest, daß es unter anderem eine thermostabile Substanz enthält, welche vasokonstriktorisch wirkt und die Gerinnbarkeit des Blutes beeinflußt (FREUND, 16, 17, 18). Es gelang vor einigen Jahren, diese Substanz zu isolieren (RAPPORT et al., 31), chemisch zu identifizieren und kurz darauf zu synthetisieren (HAMLIN et al., 21). Die gefundene Substanz war das 5-Hydroxy-Tryptamin und wurde Enteramin (ERSPAMER, 11, 12, 13) und später Serotonin benannt (RAPPORT, 31, 32). Die Untersuchungen nach radioaktiver Markierung ergaben, daß 5-Hydroxy-Tryptamin aus dem 5-Hydroxy-Tryptophan durch Decarboxylierung biosynthetisiert und durch die Monoaminoxidase zu 5-Hydroxy-Indolessigsäure abgebaut wird, die im Harn ausgeschieden wird (UDENFRIEND et al., 36). In den menschlichen Organen kommt Serotonin in der Darmmukosa, in den Nieren, in der Leber, an verschiedenen Stellen im Zentralnervensystem und im peripheren Nervensystem in den sympathischen Ganglien vor, wo es auch offenbar synthetisiert wird (UDENFRIEND, 37; GERTNER, 19; GERTNER, 20). Ferner kommt es auch in den Blutplättchen vor, wo es aber nur gespeichert wird (HARDISTY et al., 22). Die Anwesenheit dieses biogenen Amins an vielen funktionell wichtigen Stellen des Nervensystems weist auf die Bedeutung dieses Stoffes hin. Wegen des Vorkommens von Serotonin im Zentralnervensystem und der Beobachtung, daß Substanzen, die in den Stoffwechsel des Serotonin eingreifen, psychopharmakologische Wirkungen entfalten, haben sich Neurophysiologen, Psychiater und Neurologen der das Serotonin betreffenden Fragen besonders angenommen. Es wurde eine Reihe von Methoden erarbeitet, die es ermöglichten, Serotonin qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Auf die Bedeutung, die das Serotonin in der

Blutgerinnung, Atmung, im allergischen Geschehen, wie in der Krebsforschung und außerhalb des zentralen Nervensystems einnimmt, braucht hier nicht eingegangen zu werden, weil dies über den Rahmen unserer Fragestellung hinausführen würde. Bemerkt sei hier nur, daß die sichere Diagnose des Carcinoids, bei dem Serotonin vermehrt im Körper vorkommt und abgebaut wird, erst durch diese Erkenntnisse möglich wurde (LEMBECK, 28). Auch die Beobachtung, daß es serotoninreiche Nahrungsmittel gibt - Bananen, Tomaten, Pflaumen, Walnüsse -, war von großer Bedeutung für die Serotonin-Untersuchungen am Menschen (WAALKES et al., 39; KIRBERGER, 26, 27). Untersuchungen, die zeigten, daß dem Serotonin chemisch verwandte Stoffe Halluzinationen hervorrufen und die Wirkung des Serotonin beeinflussen, regten weitere Forschungen an. Man stellte sich die Frage, ob dem Serotonin eine Bedeutung für die normale Funktion und für die Funktion des zentralen Nervensystems bei psychischen Erkrankungen zukommt. Als amerikanische Forscher (BRODIE, 2, 3, 4) bemerkten, daß Reserpin zu einer Freisetzung von Serotonin im Gehirn führt, was einer Verarmung der Nervenzellen an diesem Amin entspricht, wurde eine große Reihe von klinischen Untersuchungen über den Serotonin-Stoffwechsel eingeleitet. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte man klären, daß die Fermentaktivität der Aminosäuredecarboxylase, die 5-Hydroxytryptophan in Serotonin überführt, in manchen Teilen des Zentralnervensystems (z. B. Hirnstamm) stärker, in anderen dagegen (Cortex) niedriger ist und der Verteilung der Aktivität der Dopadecarboxylase entspricht (HOLTZ et al., 24). In anderen Tierexperimenten hatte man gesehen, daß z. B. die Einführung von Serotonin in den Lateralventrikel bei der Katze einen katalepsieähnlichen Zustand bewirkt (FELDBERG et al., 14),

bei Nagetieren verlängert es den Barbituratschlaf (SHORE et al., 33). Intravenöse Injektionen von Serotonin beim Menschen verursachen Benommenheit und Nausea (SPIES, 34). Durch die Verabreichung von Monoaminoxidasehemmern kommt es zur Anreicherung von freiem Serotonin in den Nervenzellen. Als Folge davon sind heftige Erregungszustände beobachtet worden. Auch die Inkompatibilität von Imipramin und Monoaminoxidasehemmern ist möglicherweise auf eine Störung des Serotonin-Stoffwechsels in den Nervenzellen zurückzuführen (HARRER, 23; DEGKWITZ et al., 7). Die obengenannte narkoseverlängernde Wirkung und die Weckwirkung sind elektrophysiologisch meßbar (MARAZZI et al., 29). Aus methodischen Gründen wird beim Menschen auf Störungen im Serotonin-Stoffwechsel in erster Linie aus Veränderungen der Höhe der Ausscheidung des Stoffwechselendproduktes des Serotonin der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Harn geschlossen.

Unsere Untersuchungen sollten eine Antwort auf die Frage geben, ob Unterschiede in der ausgeschiedenen Menge des Serotoninabbauproduktes, der 5-Hydroxy-Indolessigsäure, im Harn beim Wachsein und im Schlaf unabhängig von Tages- und Nachtrhythmus auftreten. Vorangegangen waren Untersuchungen in der Nervenklinik Frankfurt über den Einfluß der körperlichen Belastung, des Nikotins (DEGKWITZ; TIJO, 10) und der Wasserzufuhr auf die Menge der ausgeschiedenen 5-HIES im Harn (DEGKWITZ et al., 8). Bereits bei diesen Untersuchungsreihen wurden Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß die 5-HIES-Ausscheidung im Verlaufe eines 24-Stunden-Tages rhythmischen Schwankungen unterliegt. Man hat auch einige Personen in dieser Richtung untersucht.

Die unzulänglich organisierte Überwachung der Sammlung der Urinproben und mangelhafte Einhaltung der Diät durch die Versuchspersonen führten aber zu Ergebnissen, die zu Zweifeln Anlaß gaben und keinen sicheren Rückschluß darauf zuließen, ob tatsächlich die 5-HIES-Ausscheidung in der Nacht niedriger ist als am Tag oder im Schlaf niedriger als beim Wachsein. Die Klärung dieser Frage schien uns aus zwei Gründen wichtig: Von Bedeutung ist es zu wissen, ob ein Unterschied in der Tag- und Nachtausscheidung vorliegt, damit die am Tage gewonnenen Werte nicht auf 24 Stunden extrapoliert und damit zu hohe Gesamtausscheidungen errechnet werden. Außerdem ist bedeutungsvoll, ob ein Unterschied in der 5-HIES-Ausscheidung besteht, wenn der Patient schläft oder wacht, da hierdurch Untersuchungsergebnisse bei Belastungsversuchen verfälscht werden können.

METHODIK

a) Bestimmung der 5-HIES im Urin

Wir verwandten die von S. UDENFRIEND; E. TITUS und H. WEISSBACH (38) angegebene Methode ohne Variationen: Aus der Urinprobe wird durch Ausschütteln mit Chloroform störende Indolelessigsäure entfernt, und nach Sättigung mit NaCl wird der angesäuerte Urin mit Äther extrahiert. Die 5-HIES wird dann durch Ausschütteln des Äthers mit einem Phosphat-Puffer (p_H 7,0) wieder in die wässrige Phase überführt. In dieser wird jetzt eine Farbreaktion angestellt und die 5-HIES colorimetrisch bestimmt. Die Ableasuren der Extinktionswerte wurden am Spektrophotometer nach ZEISS bei 540 m μ bei einer Schichtdicke von 5 mm nach Möglichkeit im optimalen Extinktionsbereich zwischen 0,020 und 0,140 vorgenommen.

Im einzelnen gingen wir folgendermaßen vor:

Den gesammelten Urin säuerten wir mit 25 % HCl bis zum p_H^3 an; nach den Untersuchungen von DEGWITZ (8) verändert sich in einem derart angesäuerten Urin die 5-HIES-Konzentration nur geringfügig und bleibt in den folgenden 48 Stunden konstant.

6 cm³ dieses Urins werden mit 6 cm³ Dinitrophenylhydrazin (0,5 % in 2 n HCl) zusammengegeben und 30 Minuten im Zentrifugengläschen von 45 - 50 cm³ stehengelassen.

25 cm³ Chloroform werden zugesetzt und etwa 3 Minuten geschüttelt, anschließend 5 Minuten zentrifugiert, Chloroform (untere Schicht) abgesaugt und verworfen. Die Extraktion wird mit 25 cm³ Chloroform in der gleichen Weise wiederholt.

10 cm³ der wässrigen (überstehenden) Flüssigkeit werden abgesaugt und in neue Zentrifugengläser (40 cm³ Inhalt, mit Glasstopfen verschlossen) überpipettiert. Hierzu werden 25 cm³ Äther und 4 g NaCl gegeben und 5 Minuten unter Entlüften geschüttelt und dann 5 Minuten zentrifugiert. 20 cm³ des überstehenden Äthers werden abgezogen, in einen Schütteltrichter überführt, in den schon vorher 1,5 cm³ 0,5 M Phosphat-Puffer (p_H 7) gegeben wurden zur Prüfung, ob der Hahn dicht ist. Es wird 5 Minuten geschüttelt, dann die untere Flüssigkeitsschicht (Phosphat-Puffer mit 5 HIES) aus dem Schütteltrichter in ein Reagenzglas überführt, hiervon 1 cm³ in ein neues Reagenzglas überpipettiert. Dazu werden 0,5 cm³ α -nitroso- β -naphtol-Lösung (0,1%ig in Äthanol) und 0,5 cm³ Nitroso-Reagenz (=0,2 cm³ einer 2,5%igen NaNO₂-Lösung auf 5 cm³ 2nH₂SO₄ stets frisch zubereitet) gegeben. Diese Lösung wird 5 Minuten ins Wasserbad bei

37° gestellt.

Dann wird zweimal mit 5 cm³ Äthylacetat im Reagenzglas ausgeschüttelt und die überstehende Äthylacetatmenge jeweils mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Beim zweiten Absaugen wird geschüttelt und über der verbleibenden gefärbten Flüssigkeit so lange abgesaugt, bis diese völlig klar ist. Die durch die Färbung bedingte Extinktion wird dann im Spektrophotometer gemessen. Das Schütteln in den Zentrifugengläsern wurde mit einer Schüttelmaschine vorgenommen. Lediglich die ersten Schüttelbewegungen beim Ausschütteln mit Äther wurden mit der Hand ausgeführt. Dabei wurde der Stopfen kurz gelüftet, um den entstehenden Überdruck im Zentrifugenglas auszugleichen.

Die Streubreite der Methode beträgt im optimalen Meßbereich, der bei einem 5-HIES-Gehalt der untersuchten Urinprobe zwischen 8 γ und 35 γ liegt, $\pm 2,8 \%$. Bei geringeren 5-HIES-Konzentrationen ist man darum gezwungen, die Bestimmung mit der doppelten Urinmenge anzusetzen. Alle Lösungen müssen entsprechend verdoppelt werden bis zur Überführung der 5-HIES in den Äther, von dem wie gewöhnlich 25 cm³ verwendet werden. Bei der Berechnung muß dann der abgelesene Wert halbiert werden. Bei Werten über 35 γ in der angesetzten Urinprobe, wie man sie bei Carcinoid-Patienten und z. B. bei Belastungen mit 5-Hydroxy-Tryptophan findet, ist es erforderlich, die Urine entsprechend zu verdünnen, um in den optimalen Meßbereich zu gelangen. Für die Berechnung der 5-HIES-Werte wurden die von DEGWITZ et al. (8) angegebenen Eichkurven verwandt.

b) Sammeln der Urinproben

Das exakte Sammeln der Urinproben ist bei derartigen Untersuchungen immer mit Schwierigkeiten verbunden. An den Versuchen beteiligten wir ausschließlich Ärzte, Studenten und Personen, die uns als Urinsammler zuverlässig erschienen. Das Sammeln der Urinproben geschah unter laufender Überwachung. Um diese zu gewährleisten, wurden maximal nur zwei Probanden zum gleichen Zeitpunkt zum Urinsammeln aufgefordert. Auch durch diese Maßnahme ließ es sich nicht vermeiden, daß 5 von 25 Personen uns in mehreren Versuchen wiederholt nicht vollständige Urinproben lieferten und man deren Ergebnisse bei der Auswertung unberücksichtigt lassen mußte.

Für die Endauswertung standen die Ergebnisse von 50 Beobachtungstagen, die an 20 Probanden gewonnen worden waren, zur Verfügung. Es wurden 186 Einzelbestimmungen im Urin durchgeführt.

In der ersten Phase der Untersuchung wurde die Harnmenge der Wachperiode in 3-4stündlichen Portionen gesammelt. Als es sich ergeben hatte, daß die Schwankungen zwischen den einzelnen Teilportionen sehr gering waren, wurde dazu übergegangen, die Urin-Portion der Wachperiode im ganzen zu bestimmen, so wie es von Anfang an bei den Harnmengen der Schlafphase geschah. Besonders wurde auf die vollständige Blasenentleerung vor dem Schlafengehen und unmittelbar nach dem Aufstehen geachtet, um eine zuverlässige Trennung der Harnportionen der beiden Sammelperioden zu erzielen.

Um auszuschalten, daß ein evtl. vorliegender Tages- und Nachtrhythmus der 5-HIES-Ausscheidung mit den Zeiten des Wachens und Schlafens zusammenfiel, ließen wir 5 Probanden in insgesamt 12 Einzelversuchen zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten, die von ihrer gewohnten Schlafzeit abwichen, schlafen.

Die Versuchspersonen nahmen während der Untersuchung nur die ihnen gewohnte Flüssigkeitsmenge zu sich.

STÖRENDE FAKTOREN

a) Alimentäre Einflüsse

Am häufigsten werden Untersuchungen der 5-HIES-Ausscheidung durch die Zufuhr von Nahrungsmitteln, die Serotonin enthalten, gestört. Diese exogenen, störenden Veränderungen der 5-HIES-Ausscheidung können nur durch konsequentes Meiden serotoninhaltiger Nahrungsmittel ausgeschaltet werden. Jeder Proband erhielt eine Warnliste, auf der alle bisher bekannten serotoninreichen Nahrungsmittel aufgeführt wurden (BRUCE, 5). Da es bekannt ist, daß Tomaten (WEST, 41), Bananen (ANDERSON et al., 1; WAALKES et al., 39), Ananas, Stachelbeeren, Pflaumen, Johannisbeeren (KIRBERGER, 26, 27) reich an Serotonin sind, war die Einhaltung einer obstfreien Diät erforderlich. Gleich zu Beginn der Untersuchung wurden bei drei Personen in den Abendstunden Anstiegszacken der 5-HIES-Ausscheidung beobachtet, die zum Teil den von DEGKWITZ angegebenen Morgenzacken (DEGKWITZ et al., 8) ähnelten. In einer anderen Versuchsreihe gingen wir diesem Phänomen nach. Diese Überprüfung er-

gab, daß die Einnahme von coffeinhaltigen Getränken und anderen über mehrere Stunden wirkenden Weckmitteln einen Anstieg der 5-HIES-Ausscheidung nach sich zieht (DEGKWITZ et al., 9).

Bei der Belehrung der Probanden über das Verhalten während der Untersuchungszeit wurden auch die eben genannten Untersuchungsergebnisse berücksichtigt.

b) Andere Störfaktoren

Zwei unserer Versuchspersonen erkrankten während der Untersuchung an einem grippalen Infekt. In beiden Fällen sanken die Werte der stündlichen 5-HIES-Ausscheidung um ca. 50 γ pro Stunde ab. Diese Ergebnisse sind in der Auswertung ebenfalls unberücksichtigt geblieben. Der Ursache der beschriebenen Schwankung ist nicht nachgegangen worden.

Als weiterer Störfaktor mußte die unterschiedliche Größe der Diurese beim Wachsein und Schlafen in Betracht gezogen werden. Nachdem DEGKWITZ et al. (8) gezeigt haben, daß die 5-HIES-Ausscheidung unabhängig von der Größe der Harnausscheidung ist, solange es sich nicht um extrem große Urinmengen wie beim VOLHARDSchen Wasserversuch handelt, konnte die Größe der Diurese bei der Auswertung unberücksichtigt bleiben.

ERGEBNISSE

Die angestellten Untersuchungen haben ergeben, daß Unterschiede in der Größe der 5-HIES-Ausscheidung im Schlafen und Wachsein bestehen. In Tabelle I sind die in die Auswertung einbezogenen Untersuchungsergebnisse aufgezeichnet. Aus dieser Tabelle ersieht man, daß an 42 von insgesamt 50 Beobachtungstagen die 5-HIES-Ausscheidung im Wachsein höher war als im Schlaf.

Bei den wiederholt untersuchten Probanden 4, 10, 11, 23 wurde je einmal und beim Probanden 1 zweimal eine erhöhte 5-HIES-Ausscheidung im Schlaf gefunden. Bei vier von diesen sechs Untersuchungsergebnissen (Proband 1, Versuch 3, Proband 10, Versuch 9, Proband 11, Versuch 1 und Proband 23, Versuch 3) war die gemessene 5-HIES-Ausscheidung zwar im Schlaf höher als während des Wachseins, die Differenz der Höhe der 5-HIES-Ausscheidung lag jedoch nicht über 10 γ /Stunde und befand sich somit im Fehlerbereich der angewandten Methodik. Bei dem Probanden 1, Versuch 10 und dem Probanden 4, Versuch 5 wurden in der Schlafperiode Werte gefunden, die um 30 bzw. 25 γ /Stunde über den Werten der Wachperiode lagen. Die Nachprüfung dieser Befunde, die dem Gesamtergebnis nicht entsprechen, hat keinen Hinweis dafür gegeben, daß bei den Bestimmungen ein Fehler unterlaufen war oder einer der bekannten Störfaktoren eine Rolle gespielt hat. Die für die Probanden errechneten Mittelwerte ergaben aber in allen Fällen eine höhere 5-HIES-Ausscheidung im Wachsein als im Schlaf. In Tabelle II sind diese Werte dargestellt. Zur Kontrolle wurden mit den Probanden 16, 19, 20, 21, 22 Untersuchungen durchgeführt, in

welchen sie am Tage schliefen und in der Nacht wachten. Ihre Schlaf- und Wachzeiten entsprachen somit nicht dem normalen Tag- und Nachtrhythmus. Bei allen Probanden lag auch unter diesen Umständen die 5-HIES-Ausscheidung im Wachsein über den Werten der Schlafperiode. Im Durchschnitt beträgt die Differenz zwischen der Wach- und Schlafphase 26γ /Stunde. Dieser Wert ist statistisch gesichert, von Null verschieden ($p < 0,1\%$) errechnet nach WILKS (42). Bei der errechneten Differenz von 26γ /Stunde handelt es sich um das gewogene Mittel aller Patienten, wobei berücksichtigt wurde, daß die Anzahl der Einzelmessungen bei den einzelnen Patienten differierte. Dieser Unterschied, zugunsten des Wachzustandes, ist nicht groß und liegt bei einigen Probanden innerhalb des Fehlerbereiches der angewandten Methode. Es handelt sich dabei jedoch um einen echten Befund, was aus der bestehenden sehr hohen linearen Korrelation zwischen den Werten der Wach- und Schlafperiode zu ersehen ist (s. Abb. I).

In Abbildung I wird die sich aus den Werten ergebende Kurve gezeigt, wobei die sehr hohe lineare Korrelation zu erkennen ist ($r = \text{ca. } 0,9$); dem entspricht eine lineare Regression $A_s = 0,88 A_w - 191$ zwischen diesen Werten. Die Ausscheidung der Schlafperiode beträgt im Mittel 88 % der Ausscheidung der Wachperiode. Die 5-HIES-Ausscheidung sinkt also im Schlafzustand durchschnittlich um 26γ /Stunde (Vertrauensbereich $\pm 7 \gamma$ /Stunde) ab.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die praktische Bedeutung der Ergebnisse unserer Untersuchungen ist darin zu sehen, daß die im Wachzustand erhaltenen Werte nicht ohne weiteres auf 24-Stunden-Werte zu extrapolieren sind. Ferner muß berücksichtigt werden, daß das Einschlafen eines Probanden während einer Untersuchungsperiode zu Täuschungen führen kann.

Wenn man zu den obengenannten praktischen Ergebnissen die Beobachtungen unter der Wirkung der Weckmittel und die Beobachtungen bei körperlicher Belastung auf die 5-HIES-Ausscheidung hinzunimmt, kann man Rückschlüsse auf die Bedeutung des Serotonin im Organismus ziehen.

Man hat gefunden, daß kurzfristige körperliche Belastungen keinen 5-HIES-Anstieg verursachen, jedoch länger anhaltende Belastungen (z. B. bei Raumfahrern) (WEIL-MALHERBE, 40) einen Anstieg der 5-HIES-Ausscheidung hervorrufen (DEGKWITZ et al., 9). Ferner wurde gezeigt, daß kurzwirkende Weckmittel (Cardiazol, Coramin, Eukraton, Lobelin, Micoren) keinen, jedoch Weckmittel, die über mehrere Stunden wirken (Coffein, Pervitin, Preludin), einen beachtlichen Anstieg der 5-HIES-Ausscheidung verursachen. Es drängt sich die Frage auf, ob das biogene Amin Serotonin nur bei länger anhaltender Belastung des Organismus eingesetzt wird.

Die weitere Frage, ob bei langanhaltenden Beanspruchungen des Gesamtorganismus Serotonin im Zentralnervensystem freigesetzt wird, kann nur auf dem tierexperimentellen Wege geklärt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde untersucht, ob die 5-HIES-Ausscheidung im Schlafen und Wachsein gleich groß ist. Es ergab sich, daß die 5-HIES-Ausscheidung im Schlaf durchschnittlich um 26 μ /Stunde niedriger ist als im Wachsein. Dies ist unabhängig vom Tages- und Nachtrhythmus. Es wird auf die praktische Bedeutung des Befundes hingewiesen, nämlich, daß im Wachsein gewonnene Werte nicht auf den ganzen Tag extrapoliert werden dürfen und daß auch das Einschlafen einer Versuchsperson am Tage die Ergebnisse von Belastungsversuchen verfälschen kann. Ferner werden theoretische Erwägungen diskutiert.

Tabelle I

Die gemessene Ausscheidung der 5-HIES der einzelnen Versuchspersonen in $\bar{x}$ /Std.

Versuchsperson	Wachsein		Schlaf		Dauer der Schlafperiode
	am Tage	In der Nacht	In der Nacht	am Tage	Stunden
	$\bar{x}$ /Std.	$\bar{x}$ /Std.	$\bar{x}$ /Std.	$\bar{x}$ /Std.	
Versuchsperson 1	208		145		7 1/2
	217		204		7
	163		168		7 1/2
	163		143		7 1/2
	164		160		6 3/4
	191		145		6 1/2
	164		160		5 1/2
	210		199		6 1/4
	190		189		7 1/2
	190		220		7 1/4
Versuchsperson 3	157		130		8
	272		236		8 3/4
	218		176		7 2/3
Versuchsperson 4	226		187		9 1/2
	254		220		7 1/2
	263		249		10 1/2
	265		252		8 5/6
	220		245		8
	287		234		8 1/2

Tabelle I, 1. Fortsetzung

Versuchsperson	Wachsein		Schlaf		Dauer der Schlafperiode
	am Tage	In der Nacht	In der Nacht	am Tage	
	h/Std.	h/Std.	h/Std.	h/Std.	Stunden
Versuchsperson 5	183		109		8
Versuchsperson 6	256		200		7
Versuchsperson 7	224		195		8
Versuchsperson 10	224		200		7 1/2
	233		212		9 1/2
	197		185		8 1/4
	160		134		9
	205		199		9
	206		162		8 3/4
	176		159		9 1/4
	238		177		8
	161		171		8
Versuchsperson 11	111		113		8 1/4
	148		96		11 1/2
Versuchsperson 12	196		118		8 1/3
Versuchsperson 13	181		175		9 1/2
Versuchsperson 14	246		204		11 1/2
Versuchsperson 15	168		151		10 1/2
	124		94		11
Versuchsperson 16		221		198	9 1/2

Tabelle I, 2. Fortsetzung

Versuchsperson	Wachsein		Schlaf		Dauer der Schlafperiode
	am Tage	in der Nacht	in der Nacht	am Tage	
	h/Std.	h/Std.	h/Std.	h/Std.	Stunden
Versuchsperson 18	194		162		9 1/4
	181		170		9 3/4
Versuchsperson 19		107		168	9
Versuchsperson 20		192		168	11
Versuchsperson 21		142		140	6
Versuchsperson 22		248		159	8
		225		178	7 3/4
Versuchsperson 23	161		102		12
	162		139		12
	144		146		13 1/2
Versuchsperson 24	145		107		12

Tabella II

Gemessene 5-HIES-Ausscheidung in μ l/Std. bei 20 Probanden

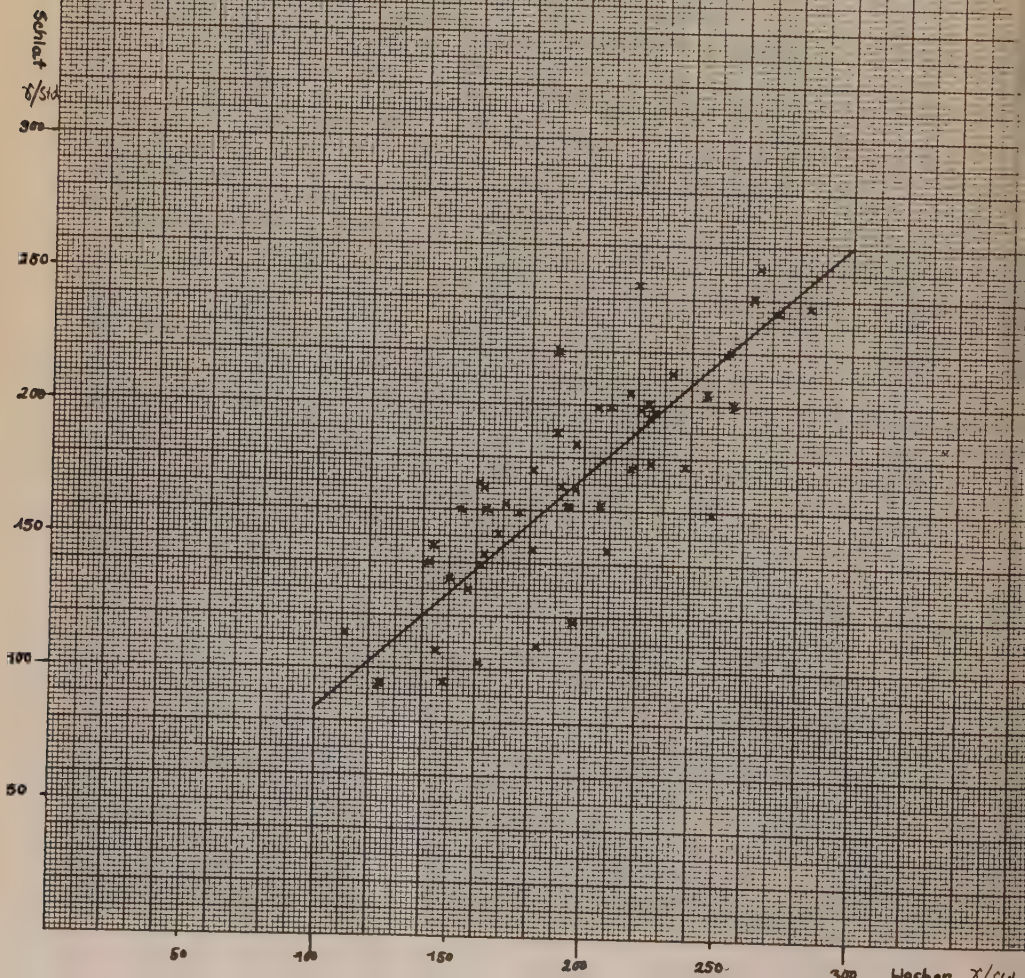
<u>Versuchspersonen</u>	<u>Wachsein</u>	<u>Schlaf</u>	
1)	186	173	M
3)	216	181	M
4)	253	231	M
5)	183	109	E
6)	256	200	E
7)	224	195	E
10)	200	178	M
11)	130	105	M
12)	196	118	E
13)	181	175	E
14)	246	204	E
15)	146	123	M
16)	221	198	E
18)	188	166	M
19)	187	168	E
20)	192	168	E
21)	142	140	E
22)	237	169	M
23)	156	129	M
24)	145	107	E

M = Mittelwerte

E = Einzelwerte

Abbildung 1

Lineare Regression zwischen der 5-HISZ-Aus-
scheidung in Wochen- und Schlafzeit



LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, J.A. Banana feeding and urinary excretion
 ZIEGER, M.R. of 5-hydroxyindoleacetic acid.
 DOEDEN, D.: Science 127 (1958) : 236

2. BRODIE, B.B. Evidence that serotonin has a role
 PLETSCHER, A. in brain function
 SHORE, P.A.: J. Pharmakol.exper.temp.Baltimore
 116 (1956) : 9

3. BRODIE, B.B. Evidence that serotonin has a role
 PLETSCHER, A. in brain function
 SHORE, P.A.: Science 122 (1955) : 968

4. BRODIE, B.B. Serotonin releasing activity limited
 PLETSCHER, A. to rauwolfia alkaloids with tran-
 SHORE, P.A.: quillizing action
 Science 123 (1956) : 992

5. BRUCE, D.W.: Serotonin in pineapple
 Nature (Lond.) 188 (1960) 147

6. BRUCE, D.W.: Carcinoid tumors and pineapples
 J. Pharm. (Lond.) 13 (1961) : 256

7. DEGKWITZ, R. Zwischenfall bei kombinierter Ver-
 NESSWETHA, L.: wendung von einem Phenothiazin-
 derivat und einem Monoaminoxydase-
 hemmer
 Nervenarzt 33 (1962) 138 - 139

8. DEGKWITZ, R.
FROWEIN, R.
KIRBERGER, E.
KULENKAMPPF, C.
MOSS, U.: Über Normalwerte der stündlichen
5-HIES-Ausscheidung im Urin beim
Menschen und die Messungen stören-
de Faktoren
Klin.Wschr. 40 (1962) : 235 - 289
9. DEGKWITZ, R.
SIEROSLAWSKI, H.: Erhöhung der 5-HIES-Ausscheidung
im Harn nach Coffein, Pervitin
und Preludin
Klin.Wschr. 41 (1963) : 902
10. DEGKWITZ, R.: Über den Einfluß des Rauchens auf
die 5-HIES-Ausscheidung im Urin
beim Menschen
Im Druck; erscheint in der
Klinischen Wochenschrift
11. ERSPAMER, V.: Pharmakologische Studien über
Enteramin, 1. Mitteilung
Arch.exper.Path.Pharmakol.Leipzig
196 (1940) : 343
12. ERSPAMER, V.: Pharmakologische Studien über
Enteramin, 2. Mitteilung
Arch.exper.Path.Pharmakol.Leipzig
196 (1940) : 366
13. ERSPAMER, V.: Pharmakologische Studien über
Enteramin, 3. Mitteilung
Arch.exper.Path.Pharmakol.Leipzig
196 (1940) : 391
14. FELDBERG, W.
SHERWOOD, S.L.: Injections of drugs into the
lateral ventricle of the cat
J. Physiol. 123 (1954) : 148

15. FEYRTER, F.: Zur Pathologie und Klinik des Darmcarinoids
Dtsch.med.Wschr. 81 (1956) : 1073
16. FREUND, H.: Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes,
1. Mitteilung
Arch.exper.Pharmakol.Leipzig
86 (1920) : 266
17. FREUND, H.: Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes,
2. Mitteilung
Arch.exper.Pharmakol.Leipzig
88 (1920) : 39
18. FREUND, H.: Studien zur unspezifischen Reiztherapie
Arch.exper.Pharmakol.Leipzig
91 (1921) : 272
19. GERTNER, S.B.
PAASONEN, M.K.
GIARMAN, N.J.: Studies concerning the presence of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the perfusate from the superior cervical ganglion
J. Pharmacol.exper.Therap.
127, 268 - 275 (1959)
20. GERTNER, S.B.
PAASONEN, M.K.
GIARMAN, N.J.: Presence of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in perfusate from sympathetic ganglia
Fed. Proc. 16, 299 (1957)
21. HAMLIN, K.E.
FISCHER, R.E.: The synthesis of 5-hydroxytryptamine
J.Amer.chem.Soc. 73 (1951) : 5007

22. HARDISTY, R.M.
STACEY, R.S.:
The concentration of 5-hydroxy-tryptamine in human blood and its absorption by platelets
J. Physiol. 129 (1955) : 24
23. HARRER, G.:
Zur Inkompatibilität zwischen Monoaminoxydase-Hemmern und Imipramin
Wien.Med.Wschr. 34 (1961) 551-553
24. HOLTZ, P.
BALZER, H.
WESTERMANN, E.
WEZLER, E.:
Beeinflussung der Evipannarkose durch Reserpin, Iproniazid und biogene Amine
Arch.exper.Path.Pharmacol.Leipzig 231 (1957) : 333
25. HUMPHREY, J.H.
TOH, C.C.:
Absorption of serotonin (5-hydroxy-tryptamine) and histamine by dog platelets
J. Physiol. 124 (1954) : 300
26. KIRBERGER, E.
BRAUN, L.:
Über das Vorkommen von 5-Hydroxytryptamin in der Walnuß
Biochem.biophys.Acta 49 (1961) 391
27. KIRBERGER, E.:
5-Hydroxytryptamin (Serotonin) in Johannis-, Stachelbeeren, Mirabellen und Pflaumen
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962) : 929
28. LEMBECK, F.:
5-hydroxytryptamine in a carcinoid tumor
Nature, London 172 (1953) : 910

29. MARAZZI, A.S.
HART, E.R.: Cerebral synaptic inhibition by serotonin and iproniazid
Science, USA., 126 (1957) : 448
30. RAPPORT, M.M.
GREEN, A.A.
PAGE, M.M.: Particil purification of the vasoconstrictor in beef serum
J.Biol.Chem.Baltimore 174
(1948) 735
31. RAPPORT, M.M.: Serum vasoconstrictor (serotonin)
J.Biol.Chem.Baltimore
180 (1949) 961
32. RAPPORT, M.M.: Crystalline serotonin
J.Biol.Chem.Baltimore 176
(1948) 1234
33. SHORE, P.A.
SILVER, S.L.
BRODIE, B.B.: Potentiating action of chlorpromazine and reserpine
Nature, London 175 (1955) : 1133
34. SPIES, T.D.
STONE, R.E.: Effect of serotonin on blood pressure and lack of effect of metabolite
J.Amer.Med.Ass. 150 (1952) : 1599
35. TRENDLENBURG, P.: Über die Adrenalin-konzentration im Säugetierblut
Arch.exper.Path.Pharmakol.Leipzig 79 (1915) : 154
36. UDENFRIEND, S.
TITUS, E.
WEISSBACH, H.
PETERSON, E.E.: Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds
J.Biol.Baltimore 219 (1956) : 335

37. UDENFRIEND, S.: Increase in tissue serotonin by administration of its precursor, 5-hydroxytryptophan
Fed. Proc. 15 (1956) : 493
38. UDENFRIEND, S. The identification of 5-hydroxy-indoleacetic acid in normal urine
Titus, E. and a method for its assay
WEISSBACH, H.: J. Biol. Chem. 216 (1955) : 499
39. WAALKES, T.P. Serotonin, norepinephrine and related compounds in Bananas
SJOERDSMA, A. Science 127 (1958) : 648
CREVELING, C.R.:
40. WEIL-MALHERBE, H.: Zitiert n.
DEGKWITZ und SIEROSLAWSKI
Literaturstelle 9
41. WEST, G.B.: Tryptamines in edible fruits
J. Pharm. (Lond.) (1958)
10 : 589
42. WILKS, S.S.: Certain generalizations in the analysis of variance
Biometrika 24, 471 - 494 (1932)

Herrn Privat-Dozent Dr. R. Degkwitz möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas zu dieser Dissertation und für die Hilfe und Beratung bei der Durchführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Als Sohn des Berufsoffiziers Josef Sieroslawski und seiner Ehefrau Anna Sieroslawski, geborene Hoog, wurde ich am 25. Dezember 1926 in Warschau geboren. Dort besuchte ich von 1933 bis 1939 die Volksschule. Die Gymnasialausbildung begann ich 1939 am Poniatowski-Gymnasium in Warschau und schloß sie im Juni 1947 am Asnyk-Gymnasium in Bielsko-Biala in Schlesien mit der Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahr wurde ich an der medizinischen Fakultät der Universität in Lodz zum Studium zugelassen, das ich am 6. 12. 1952 erfolgreich mit dem Staatsexamen an der Medizinischen Akademie in Lodz beendete.

Nach den Bestimmungen des polnischen Gesundheitsministeriums wurde ich nach Abschluß meines Studiums ab 1. 4. 1953 an die Poliklinik und das Rayon-Krankenhaus in Kietrz in Schlesien dienstverpflichtet. Am 1. Oktober 1955 ernannte mich das zuständige Regierungspräsidium in Oppeln zum Direktor des obengenannten Krankenhauses, dem ich bis September 1958 vorstand. Von Oktober bis Dezember 1958 arbeitete ich an der Czerny-Klinik der Heidelberger Universität. Seit 1959 bin ich als Wissenschaftlicher Mitarbeiter und von 1962 an als Fachreferent in der Medizinischen Abteilung der Dr. Karl Thomae GmbH in Biberach tätig. Von Oktober bis Dezember 1962 habe ich als Gastassistent an der Universitäts-Nervenklinik Frankfurt wissenschaftlich gearbeitet.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Über die 5-Hydroxy-Indolessigsäure-Ausscheidung im Harn während des Wachseins und im Schlaf"

in der Universitäts-Nervenklinik Frankfurt/M unter Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Z u t t mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. R. D e g k w i t z ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Helmut Korsch

Frankfurt/M

den 26. September 1963

Verzeichnis der akademischen Lehrer:

Prof. Dr. Baginski	Histologie mit Embriologie
Prof. Dr. Dmochowski	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Filipowicz	Organische Chemie
Doz. Dr. Goertz	Infektionskrankheiten
Prof. Dr. Grott	Innere Medizin
Prof. Dr. Czystohorski	Anorganische Chemie
Prof. Dr. Herman	Neurologie
Prof. Dr. Jakubowski	Innere Medizin
Prof. Dr. Kapuscinski	Dermatologie und Neurologie
Prof. Dr. Leyko	Pharmakologie
Prof. Dr. Lewenfisz- Wojnawski	Otorhinolaryngologie
Prof. Dr. Markert	Innere Medizin
Prof. Dr. Musialowicz	Physik
Prof. Dr. Paluch	Hygiene
Prof. Dr. Popowski	Pädiatrie
Prof. Dr. Pruszczyński	Pathologie; Anatomie und allgemeine Pathologie
Prof. Dr. Puchowski	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. Rutkowski	Chirurgie mit Orthopädie
Prof. Dr. Sobanski	Augenheilkunde
Prof. Dr. Sowinski	Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. Szmurlo	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. Szaniewicz	Feldchirurgie
Prof. Dr. Szymanowski	Bakteriologie
Prof. Dr. Trzetrzewinski	Radiologie
Prof. Dr. Wasilewski	Anatomie
Prof. Dr. Wierzuchowski	Physiologie
Prof. Dr. Wilczkowski	Psychiatrie
Prof. Dr. Zuchowski	Biologie

